

gestoorde mens in zijn ziek-zijn is en aan het automatisme mental als resultaat van de dissolution.

Hopelijk heb ik enigszins begrijpelijk kunnen weergeven hoe het organo-dynamisme van Henri Ey, hoewel de opvattingen van Hughlings Jackson uitbouwend, vóór alles een eenheid vormt met de grondgedachten zoals die in de ontwikkeling van de Franse psychiatrie zijn uitgekristalliseerd. Dit betekent dat het praktisch nut van deze theorie voor de Nederlandse psychiatrie, die nu eenmaal niet op de Franse gebaseerd is, slechts betrekkelijk kan zijn. Voor wie deze psychiatrie via haar klassieke auteurs heeft leren kennen, vormt het werk van Henri Ey echter een rijke bron van informatie, een visie waarin fundamentele problemen zoals de vraag naar de samenhangen tussen wat endogeen-exogeen, primair-secundair, vorm-inhoud, positief-negatief, somatogeen-psychogeen heet, op een nieuwe wijze aan ons verschijnen.

#### Résumé

*L'auteur, qui a eu l'honneur de travailler pendant quelques mois dans le service du Docteur Henri Ey à Bonneval donne ci-dessus son impression sur la fondation de l'organo-dynamisme dans le développement de la psychiatrie française.*

### DE BETEKENIS VAN DE PSYCHOFARMACA VOOR HET BIOLOGISCH-PSYCHIATRISCHE ONDERZOEK

door Dr. H. M. VAN PRAAG

Chef de Clinique van de Psychiatrische Afdeling van het Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam (hoofd: Dr. P. J. van der Schaar)

Biologisch psychiatrie en psychofarmacologie

Het denken inzake de psychiatrische ziekteleer heeft zich van oudsher bewogen tussen twee polen: de pool van het somatisch-natuurwetenschappelijke denken aan de ene kant, de pool van het psychologisch-filosofische denken aan de andere. Door de meer spiritualistisch georiënteerde psychiater wordt het zieleleven, ook het gestoorde zieleleven, bestudeerd als een zelfstandige entiteit. Wat betreft de oorzaken der psychopathologische verschijnselen, is hij bij uitstek gericht op factoren van niet-materiële aard. De materialistische, of beter biologisch georiënteerde psychiater heeft — daarover mag volstrekt geen misverstand bestaan — evenzeer oog voor de eigen aard van het psychopathologische fenomeen. Hij echter bestudeert deze verschijnselen niet als autonome gegevenheden, doch in hun karakter van symptoom, dat is als teken dat verwijst naar een andere, stoffelijke, werkelijkheid i.c. een stoornis in het

functioneren van de hersenen. De biologisch georiënteerde psychiater gaat er dus van uit, dat een stoornis in de psychische organisatie een stoornis in de cerebrale organisatie vooronderstelt. Deze stoornissen in de cerebrale organisatie nader te leren kennen vormt het uiteindelijke doel van alle biologisch-psychiatrisch onderzoek.

Een 80 jaar geleden, toen dank zij de systematiserende arbeid van Kraepelin de wetenschappelijke psychiatrie geboren werd, overheerste het somatische denken volledig. Centraal stond toen, ook in psychiatrisch de celpathologie van Virchow. Naarstig zocht men in de hersenen van overleden geesteszieken naar anatomische laesies. Met Kraepelin koesterden velen de hoop dat de neuroanatomie tenslotte het solide fundament zou verschaffen voor de nosologische eenheden die Kraepelin op voornamelijk symptomatologische gronden had afgegrensd. Een hoop, die, gelijk bekend, ijdel is gebleken.

Aan het begin van deze eeuw verandert deze situatie. De dieptepsychologie komt tot ontwikkeling en centreert zich steeds sterker op het begrip psychogenie. Hierbij wordt het somatische denken, niet principieel maar in feite, gaandeweg geheel teruggedrongen. Daarnaast doet de fenomenologie zijn intrede in de psychiatrische kliniek. Deze methode richt zich op de psychopathologische verschijnselen om derzelfer wille en abstraheert van enige uitspraak omtrent hun ontstaanswijze.

Als de tekenen ons niet bedriegen bevinden wij ons sinds kort in een tijdvak waarin het biologisch-psychiatrische denken en het daarmee parallel lopende onderzoek een nieuwe bloeiperiode tegemoet schijnen te gaan; naar te hopen valt, zonder aan bovengenoemde richtingen enige afbreuk te doen. Het cerebrum trekt sinds een tiental jaren ook in psychiatrisch weer belangstelling. Het is ditmaal echter niet, gelijk in Kraepelins tijd, de morfologie die de aandacht vraagt doch de functie. Het is ditmaal niet de anatoom, doch de chemicus door wie de psychiater — althans een aantal van hen — geboeid wordt. Vraagt men zich af wie deze ogenschijnlijke antipoden bijeenbracht dan moet het antwoord wel luiden: de psychofarmaca. Verbindingen, die de psychiater intrigeerden vanwege hun markante psychische activiteit, de biochemicus vanwege hun evenzeer markante invloed op bepaalde cerebrale stofwisselingsprocessen. Deze gemeenschappelijke interesse leidde tot een gemeenschappelijke vraagstelling; de vraag namelijk naar een eventuele samenhang tussen de invloed van deze farmaca op het psychische leven enerzijds, hun invloed op de cerebrale stofwisseling anderzijds. Algemeen gesteld: de ontwikkeling van de psychofarmaca bracht de vraag aan de orde naar de betekenis van stoornissen in het hersenmetabolisme voor het ont-

staan van psychopathologische verschijnselen. Deze vraagstelling bracht psychiater en biochemicus bijeen, aangezien zij zich slechts in nauwe onderlinge samenwerking laat bestuderen. Zo werden de psychofarmaca tot de katalysatoren van het huidige biologisch-psychiatrische onderzoek. Dit betekent, dat aan hen naast praktisch-therapeutische waarde, grote wetenschappelijke betekenis toekomt.

Uiteraard vervulden niet alle psychofarmaca deze functie in gelijke mate. Het zijn i.h.b. drie groepen die in dit opzicht met nadruk mogen worden genoemd: LSD en verwante verbindingen, de rauwolfia-alkaloiden en de zgn. monoamineoxydase-remmende hydrazinen (MAOR). Ik zal nu trachten met de laatste groep als uitgangspunt de wetenschappelijke betekenis der psychofarmaca nader toe te lichten. Wij hebben nl. met deze verbindingen sinds hun introductie als anti-depressiva begin 1958, zelf geëxperimenteerd.<sup>8, 9</sup>

#### **De biologisch-psychiatrische betekenis van de groep der zogenaamde MAO-remmers**

Onze belangstelling voor de groep der MAOR had tweërlei bron. De eerste was van klinische aard. Wij konden nl. vaststellen dat deze verbindingen gekenmerkt zijn door een specifieke werking in een circumsript indicatiegebied. Hun therapeutische werkzaamheid bleek beperkt te blijven tot een bepaald depressie-type: de zgn. vitale depressie<sup>12</sup>, beter gezegd de depressie gekenmerkt door een reeks verschijnselen die wij hebben samengevoegd onder de naam: vitaal syndroom. Ik laat een beschrijving van dit syndroom hier achterwege. Ook aan de vraag welke de gronden zijn die mij de term vitaal syndroom doen verkiezen boven die van vitale depressie, ga ik voorbij. Beide onderwerpen werden elders besproken.<sup>8</sup> Het gaat er mij in dit verband uitsluitend om vast te stellen dat MAOR beschikken over een hoge graad van syndromale specificiteit. Dit namelijk maakt hen vanuit een oogpunt van biologische psychiatrie bijzonder belangwekkend. Immers, indien bepaalde farmaca bepaalde ziekteverschijnselen gericht blijken te bestrijden, dan zou opheldering van hun werkingsmechanisme ons wellicht nader kunnen voeren tot het ziekelijke substraat dat aan de desbetreffende verschijnselen ten grondslag ligt. Dit geldt o.i., althans in beginsel, ook in psychiatrie. Het is in casu denkbaar dat inzicht in het werkingsmechanisme der MAOR, tevens inzicht verschaft in de pathogenese van het vitale syndroom.

Aan onze belangstelling voor de MAOR lag, zoals gezegd is, nog een tweede factor ten grondslag; een factor ditmaal van bio-chemische aard. In 1952 hadden Zeller c.s.<sup>15</sup> vastgesteld dat iproniazide (Marsilid) — het prototype van de onderhavige

groep van antidepressiva — een krachtige remmer is van het enzym MAO, zowel in vivo als in vitro. Vandaar, uiteraard, de groepsnaam MAOR. MAO komt wijdverspreid in het zoogdierlichaam voor, ook in de hersenen alwaar de hoogste concentratie hypothalamisch wordt gevonden.<sup>2</sup> Het speelt een voorname rol bij de afbraak van monoaminen, een groep, waartoe verbindingen behoren die (neuro-) fysiologisch van grote betekenis zijn, zoals serotonine (5-HT), adrenaline en noradrenaline (NA). Wat kan nu worden verwacht indien het enzym betrokken bij de afbraak van deze aminen geremd wordt. In principe doen zich twee mogelijkheden voor.

1. Is de afbraak van een amine geheel of grotendeels van MAO afhankelijk, dan zal na remming van dit enzym een ophoping optreden van de amine zelf en of van abnormale metabolieten.

2. Wordt een amine normaliter nog langs andere, MAO-onafhankelijke wegen afgebroken, dan zullen deze als gevolg van MAO-remming in betekenis toenemen. Men kan dan derhalve het optreden verwachten van normale metabolieten in abnormale hoeveelheden.

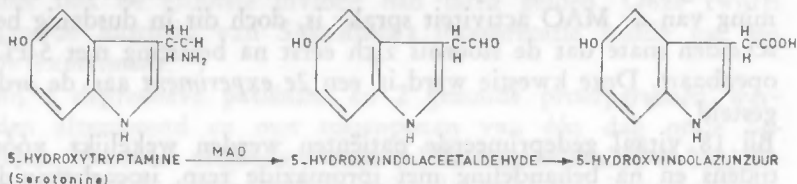
De situatie in cerebro is nu zo, dat de voornaamste monoaminen die hier voorkomen — te weten: 5-HT, NA en dopamine — worden afgebroken via oxydatieve desaminering, een omzetting die door MAO wordt gekatalyseerd. Andere afbraakmechanismen, zoals O-methylering van NA en dopamine, die perifeer belangrijk zijn bezitten deze betekenis vermoedelijk niet voor de hersenen. Dienovereenkomstig neemt de concentratie van deze aminen in cerebro o.i.v. iproniazide en verwante verbindingen bij vrijwel alle onderzochte diersoorten toe. Gedurende de periode waarin de cerebrale monoaminenspiegel verhoogd is, vertonen deze dieren bovendien tekenen van hyperactiviteit. (literatuuroverzicht 7, 8, 16)

Ons staan nu dus tweeërlei gegevens ter beschikking: klinisch onderzoek leerde dat MAOR bij een bepaald depressietype een therapeutisch effect sorteren. Biochemisch onderzoek bracht aan het licht dat zij, althans bij proefdieren, de cerebrale aminenhuishouding ingrijpend beïnvloeden. Voor de hand ligt dat nu de vraag rijst of tussen beide categorieën van gegevens een verband bestaat in dien zin, dat het antidepressieve effect van deze farmaca berust op hun vermogen de activiteit van het enzym MAO te blokkeren. Door vele auteurs wordt een dergelijk verband inderdaad aangenomen. De groepsnaam MAOR is hiervan wel het beste bewijs. Hiermee werd vrijwel zonder (experimentele) slag of stoot een zienswijze bekrachtigd die niet meer pretenties had en kon hebben dan een attractieve hypothese te zijn.

Het leek ons dan ook zinvol deze opvatting aan een nader onderzoek te onderwerpen.

Bij het onderzoek naar de betekenis van MAO-remming als antidepressief principe werd zowel van klinische als chemische methoden gebruik gemaakt. Het klinische onderzoek blijft hier geheel buiten beschouwing. Van het chemische onderzoek\* bespreek ik uitsluitend die aspecten, welke betrekking hebben op de eerste vraag die wij ons stelden, te weten: treedt onder invloed van MAOR in therapeutische dosering überhaupt wel een globale remming op van de MAO activiteit.

Zoals hiervoor is uiteengezet, kan men zich langs indirecte weg een benaderend oordeel vormen omtrent de MAO activiteit in vivo. Hiertoe worden de uitscheidingsproducten bestudeerd van een amine waarvan de afbraak grotendeels van MAO afhankelijk is. Dit excretiepatroon zal zich wijzigen, zo de activiteit van MAO mocht afnemen. Als indicator voor de MAO activiteit, kozen wij, op vnl. technische gronden de afbraak van het 5-HT. Deze verloopt normaliter in hoofdzaak via oxydatieve desaminering, een reactie die door MAO wordt gekatalyseerd en waarbij 5-hydroxyindolazijnzuur (5 - HIAZ) ontstaat (fig. 1). Het intermediaire aldehyde dat even snel wordt omgezet als het wordt gevormd zullen wij hier gemakshalve verwaarlozen. Verwacht kan derhalve worden dat als gevolg van MAO remming: 1) de renale 5 - HIAZ excretie zal dalen 2) de uitscheiding van 5 - HT in de urine zal toenemen, terwijl 3) de mogelijkheid bestaat dat abnormale 5 - HT metabolieten in de urine zullen verschijnen. Dit overwegende, werd de MAO activiteit beoordeeld aan de hand van: 1) systematische meting van de renale 5 - HIAZ excretie (vgl. Dalglish 3), dit steeds in combinatie met: 2) papierchromatografisch onderzoek van de urine op het voorkomen van abnormale 5 - HT metabolieten (vgl. Jepson 4)



Figuur 1. Het voornaamste afbraakmechanisme van serotonine

Met betrekking tot het vraagstuk van de beïnvloeding der MAO-activiteit door MAOR werd een drietal experimenten verricht. Het 1e experiment betrof een groep van 23 vitaal gedeprimeerde patiënten van wie 11 behandeld werden met iproniazide (Marsilid; 100 mg dd) en 12 met isocarboxazide (Marplan; 40 mg dd). Het onderzoek naar de activiteit van MAO vond 2—3 maal per week plaats en wel gedurende 2 weken vóór en na de medicatie, alsmede gedurende de eerste 6 behandelingsweken. Uit tabel 1 blijkt, dat van een daling van de 5-HIAZ excretie geen sprake is, hoe het resultaat van de behandeling ook moge uitvallen. Blijkens papierchromatografisch onderzoek bleef

\* Dit onderzoek werd verricht in samenwerking met Dr. B. Leynse, Hoofd van het Biochemisch Laboratorium van het Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam.

ook het excretiepatroon van verwante metabolieten ongewijzigd. Klaarblijkelijk treedt tijdens de behandeling geen zodanige graad van MAO remming op, dat het normale aanbod van endogeen 5-HT niet meer op de gebruikelijke wijze kan worden verwerkt.

Tabel 1. De renale excretie van 5-HIAZ bij depressieve patiënten en haar beïnvloeding door MAOR.

|                                      | gemiddelde excretie van 5-HIAZ (mg/24 u) |                          |                        |                           |
|--------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
|                                      | iproniazide verbeterd                    | isocarboxazide verbeterd | iproniazide niet verb. | isocarboxazide niet verb. |
| aantal patiënten voor de behandeling | 7                                        | 6                        | 4                      | 6                         |
| 1e week                              | 2.7                                      | 2.8                      | 5.0                    | 5.7                       |
| 2e week                              | 2.5                                      | 2.6                      | 5.6                    | 5.7                       |
| tijdens de behandeling               |                                          |                          |                        |                           |
| 1e week                              | 2.8                                      | 3.2                      | 5.6                    | 5.8                       |
| 2e week                              | 3.9                                      | 3.2                      | 5.5                    | 5.4                       |
| 3e week                              | 4.5                                      | 4.3                      | 4.8                    | 5.2                       |
| 4e week                              | 4.8                                      | 4.9                      | 4.9                    | 5.7                       |
| 5e week                              | 5.0                                      | 4.9                      | 5.6                    | 5.1                       |
| 6e week                              | 5.3                                      | 5.2                      | 5.2                    | 4.7                       |
| na de behandeling                    |                                          |                          |                        |                           |
| 1e week                              | 5.8                                      | 5.1                      | 5.2                    | 5.3                       |
| 2e week                              | 5.5                                      | 5.3                      |                        | 5.0                       |

Controlegroep: gemiddelde 5-HIAZ excretie per 24 u.:  $5.7 \pm 0.4$

De mogelijkheid blijft open, dat weliswaar van een globale remming van de MAO activiteit sprake is, doch dit in dusdanig bescheiden mate dat de stoornis zich eerst na belasting met 5-HT openbaart. Deze kwestie werd in een 2e experiment aan de orde gesteld.

Bij 18 vitaal gedeprimeerde patiënten werden wekelijks, vóór, tijdens en na behandeling met iproniazide resp. isocarboxazide orale belastingproeven verricht met 50 mg 5-HT kreatininesulfaat, overeenkomende met 21,7 mg van de vrije base.

De methodiek was in het kort als volgt. Te beginnen 8.00 uur v.m. verzamelde de patiënt urine over 3 perioden van 8 uur. Aan het einde van de eerste periode, te weten 16.00 uur, vond de belasting plaats. De totale hoeveelheid 5 - HIAZ in de tweede portie, verminderd met die in de eerste portie werd geacht het 5 - HIAZ te zijn van exogene origine.

Tabel 2. De invloed van MAOR op de renale opbrengst aan 5-HIAZ na orale belasting met 5-HT.

|                                      | gemiddelde 5-HIAZ opbrengst na 5-HT belasting<br>(in % van de toegediende dosis) |                          |                        |                           |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
|                                      | iproniazide verbeterd                                                            | isocarboxazide verbeterd | iproniazide niet verb. | isocarboxazide niet verb. |
| aantal patiënten voor de behandeling | 5                                                                                | 3                        | 4                      | 6                         |
| tijdens de behandeling               | 63.8                                                                             | 72.7                     | 66.8                   | 66.4                      |

|                   |      |      |      |      |
|-------------------|------|------|------|------|
| 10 dagen          | 31.4 | 40.4 | 39.7 | 42.5 |
| 2 weken           | 31.6 | 38.9 | 40.9 | 43.0 |
| 3 weken           | 33.4 | 40.6 | 39.1 | 42.6 |
| 4 weken           | 33.6 | 39.5 | 42.2 | 43.5 |
| 5 weken           | 47.1 | 47.7 | 41.9 | 45.0 |
| 6 weken           | 62.8 | 62.1 | 39.5 | 44.5 |
| na de behandeling | 61.8 | 71.0 | 73.2 | 71.7 |

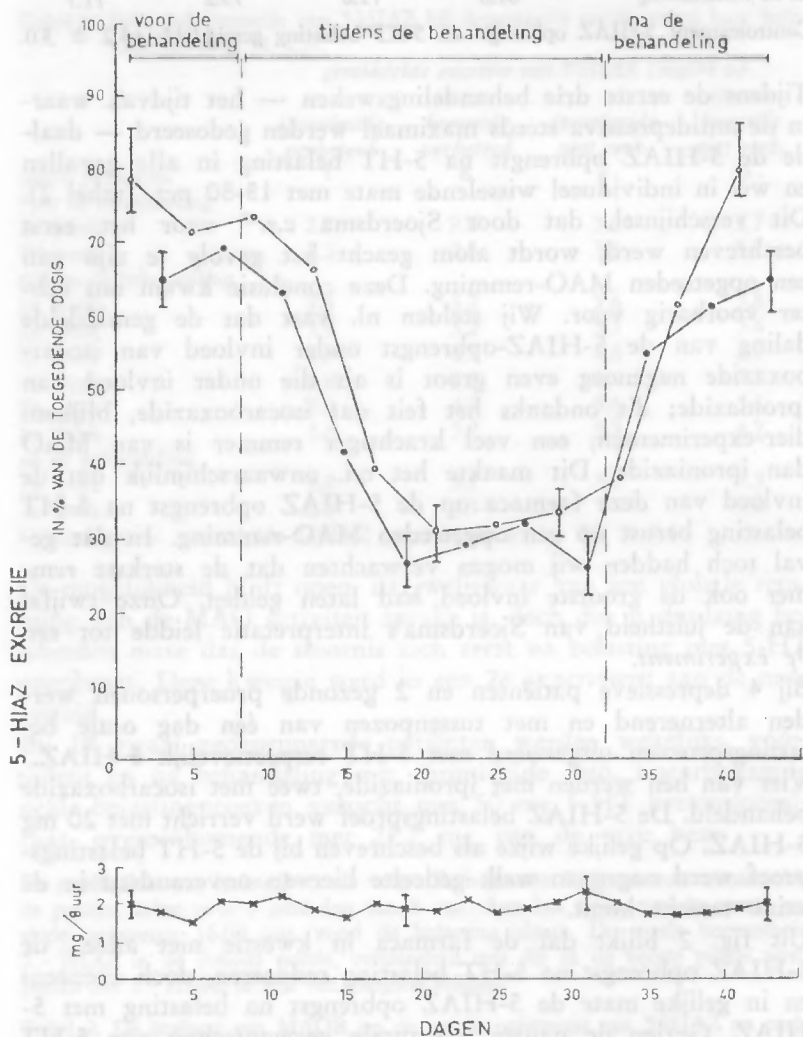
Controlegroep: 5-HIAZ opbrengst na 5-HT belasting gemiddeld:  $65.2 \pm 3.0$ .

Tijdens de eerste drie behandelingsweken — het tijdvak waarin de antidepressiva steeds maximaal werden gedoseerd — daalde de 5-HIAZ opbrengst na 5-HT belasting in alle gevallen en wel in individueel wisselende mate met 15-50 pct. (tabel 2). Dit verschijnsel, dat door Sjoerdsma c.s.<sup>13</sup> voor het eerst beschreven werd, wordt alom geacht het gevolg te zijn van een opgetreden MAO-remming. Deze conclusie kwam ons echter voorbarig voor. Wij stelden nl. vast dat de gemiddelde daling van de 5-HIAZ-opbrengst onder invloed van isocarboxazide nagenoeg even groot is als die onder invloed van iproniazide; dit ondanks het feit dat isocarboxazide, blijkens dier-experimenten, een veel krachtiger remmer is van MAO dan iproniazide. Dit maakte het o.i. onwaarschijnlijk dat de invloed van deze farmaca op de 5-HIAZ opbrengst na 5-HT belasting berust op een opgetreden MAO-remming. In dat geval toch hadden wij mogen verwachten dat de sterkste remmer ook de grootste invloed had laten gelden. Onze twijfel aan de juistheid van Sjoerdsma's interpretatie leidde tot een *3e experiment*.

Bij 4 depressieve patiënten en 2 gezonde proefpersonen werden alternerend en met tussenpozen van één dag orale belastingsproeven uitgevoerd met 5-HT respectievelijk 5-HIAZ. Vier van hen werden met iproniazide, twee met isocarboxazide behandeld. De 5-HIAZ belastingsproef werd verricht met 20 mg 5-HIAZ. Op gelijke wijze als beschreven bij de 5-HT belastingsproef werd nagegaan welk gedeelte hiervan onveranderd in de urine terecht komt.

Uit fig. 2 blijkt dat de farmaca in kwestie niet alleen de 5-HIAZ opbrengst na 5-HT belasting reduceren, doch eveneens en in gelijke mate de 5-HIAZ opbrengst na belasting met 5-HIAZ. Gezien de nauwe structurele verwantschap van 5-HT en 5-HIAZ komt ons de veronderstelling dat beide verschijnselen berusten op eenzelfde mechanisme gerechtvaardigd voor. Dit mechanisme kan dan evenwel geen MAO remming zijn. Een block ter plaatse van het MAO zou het lot van exogeen 5-HIAZ immers op geen enkele wijze beïnvloeden (fig. 1). Wij komen aldus tot de conclusie dat voornoemde invloed van antidepressiva met hydrazine-structuur op de 5-HT belastings-

proef niet kan gelden als bewijs voor een opgetreden MAO-remming. Hiermede vervalt een krachtig argument ten gunste van de opvatting dat deze farmaca, ook in therapeutische dosering in staat zijn tot een globale remming van de MAO activiteit.\* Deze constatering heeft consequenties van twee-



Figuur 2. De invloed van MAOR op de 5-HIAZ opbrengst na orale belasting met 5 HT (O) resp. 5-HIAZ (O); (X) productie van endogeen 5-HIAZ; spreidingsbreedte van de uitkomsten

\* Natuurlijk is het zeer goed mogelijk, zelfs waarschijnlijk (zie bijv. Oswald c.s.<sup>6</sup>), dat MAO geen enkelvoudig enzym is, doch een complex van onderling verwante enzymen waarvan sommige wel, andere niet door MAOR worden beïnvloed.

erlei aard. Allereerst is het duidelijk dat de groepsnaam MAOR voor antidepressiva met hydrazine-structuur minder juist moet worden geacht. De suggestie van onderlinge samenhang tussen hun antidepressieve werking en hun MAO remmend vermogen die in deze naam besloten ligt, wordt door onze experimentele gegevens onvoldoende gesteund. Aangezien zij in deze zonder pretenties is achten wij de term antidepressieve hydrazinen voorlopig dan ook verkieslijk. De tweede consequentie is, dat, meer dan thans geschiedt, ook andere biochemische aangrijpingspunten van deze farmaca bestudeerd en getoetst moeten worden op hun psychofarmacologische betekenis. Ons onderzoek naar de invloed van antidepressie hydrazinen op de koolhydraathuishouding vormt een stap in deze richting, een stap die binnen dit kader echter buiten beschouwing moet blijven.

Tenslotte wil ik nog de aandacht vestigen op een nevenbevinding. Vitaal gedeprimeerde patiënten die gunstig zouden reageren op de behandeling met antidepressieve hydrazinen bleken voor de behandeling significant minder 5-HIAZ uit te scheiden dan klinisch overeenkomstige patiënten die zich resistent zouden betonen tegen deze farmaca (tabel 1). Deze waarnemingen stemmen overeen met die van Pare en Sandler<sup>6</sup>. Het excretieniveau normaliseerde zich synchroon met het vitale herstel. Binnen een min of meer homogene groep vitaal gedeprimeerde patiënten bleek aldus een biochemische scheiding mogelijk. Wij weten natuurlijk niet welke betekenis aan deze stoornis in de 5-HT huishouding toekomt, of zij een rol speelt bij het ontstaan van het vitale syndroom dan wel het karakter draagt van een begeleidingsverschijnsel. Dit neemt niet weg dat deze bevinding het vermoeden oproept dat aan het klinisch vrij scherp omschreven vitale syndroom heterogene ziekteprocessen ten grondslag kunnen liggen. In ieder geval rechtvaardigt deze waarneming de conclusie, dat het welslagen van een behandeling met antidepressieve hydrazinen veeleer afhangt van metabole factoren dan van het psychopathologische beeld als zodanig. Recente onderzoeken van Bente c.s.<sup>1</sup> en Tautz c.s.<sup>14</sup> bij chronische schizofrenen schijnen deze conclusie te bevestigen.

#### Het waarmerk van psychofarmacologisch onderzoek

Ik liet de therapeutische aspecten van de psychofarmaca ter zijde, om de volle nadruk te kunnen leggen op hun wetenschappelijke betekenis, dat is: hun betekenis als gangmaker van het biologisch-psychiatrisch onderzoek. Naar ik meen, ligt het binnen de grenzen van het mogelijke dat systematisch onderzoek naar het werkingsmechanisme van deze verbindingen

tenslotte voeren zal tot een verdiept inzicht in het organisch-cerebrale substraat dat de ontwikkeling van psychopathologische verschijnselen mogelijk maakt. Dit zou ik de belofte willen noemen, die de psychofarmacologie in zich draagt. In de psycho-farmacologie ligt ook een uitdaging verscholen. Deze uitdaging draagt een strikt psychiatrisch karakter en is gelegen op het gebied van de psychiatrische systematiek. De klinische psychofarmacologie toch is vóór alles gekenmerkt door haar natuurwetenschappelijk-experimentele karakter. De verkregen resultaten kunnen alleen dan van betekenis zijn, indien de criteria die werden gebruikt overdraagbaar zijn, indien, met andere woorden, de proefopstelling herhaalbaar is. Aangezien psycho-farmacologisch onderzoek nu eenmaal uitgaat van het psychische c.q. psychopathologische fenomeen, ligt het zwaartepunt van dit onderzoek onvermijdelijk in een nauwkeurige observatie, descriptie en systematisering van deze verschijnselen. Anders gezegd, psychofarmacologisch onderzoek vereist standaardisering, dat is ordening der psychopathologische verschijnselen volgens uniforme en overdraagbare regels. Van de mate waarin de psychiatrische kliniek aan deze eis zal weten te voldoen, hangt het lot af van de psychofarmacologie als een zelfstandige tak van psychiatrisch onderzoek. Dit is natuurlijk een geweldige taak, een taak waarvan de uitvoering alleen in nauwe samenwerking met de experimentele klinische psycholoog tot bevredigende resultaten zal kunnen leiden. In het psychofarmacologische team neemt de psycholoog, naast psychiater en bio-chemicus, een onmisbare plaats in.

Zo kan het ordeningsvraagstuk met recht het centrale vraagstuk worden genoemd van de klinische psychofarmacologie. Intussen, dit probleem biedt twee aspecten. Om te beginnen: volgens welk criterium dient het samenstel van verschijnselen, waaruit een gegeven psychiatrisch toestandbeeld is opgebouwd, te worden gerangschikt? Wij menen en hebben dit elders geargumenteed <sup>10</sup>, dat binnen het raam van een psychofarmacologische proefopstelling het vorm-inhoud criterium het meest doelmatig moet worden geacht. Het ordeningsvraagstuk biedt evenwel nog een tweede aspect. Volgens welk systeem dienen de verschillende psychiatrische toestandbeelden te worden gerangschikt? Welke zijn de 'eenheden van ziekte' waartoe de psychopathologische verschijnselen zullen worden samengevoegd? Elders hebben wij uiteengezet dat onze voorkeur in deze uitgaat naar het syndroom.<sup>8, 9, 11</sup>

Wij beschouwen een nauwgezette en verfijnde syndroomanalyse van de bestaande nosologische eenheden als de grondslag waarop de klinische psychofarmacologie dient te worden opgebouwd. Ik kan op de aangestipte problematiek die, zoals gezegd, el-

ders uitvoerig werd besproken, nu niet nader ingaan. Niettemin is het niet zonder doel, dat ik deze hier ter sprake heb gebracht. Bij vele psychiaters immers leeft de vrees, dat de huidige opbloei van de psychofarmacologie zal leiden tot een verschraling van de psychiatrische diagnostiek. Naar mijn stellige overtuiging is deze vrees niet gerechtvaardigd. Voor de klinische psychofarmacoloog is juist zijn tweeledig karakter van natuur- én zielevorser kenmerkend. Zijn vraagstelling stimuleert niet alleen tot onderzoek in puur somatische richting, doch noopt hem in gelijke mate tot een hernieuwde oriëntatie — een hernieuwde experimentele oriëntatie — op psychopathologische descriptie en differentiatie. Dit dubbelaspect acht ik typerend voor psychofarmacologisch onderzoek. Het vormt er het kenmerk van en het waarmerk.

#### Summary

*The importance of the psychotropic drugs to the investigation into the organic-cerebral foundations of the psychopathological phenomena is discussed and clarified on biochemical research regarding the significance of monoamine oxidase inhibition as an anti-depressive principle.*

*Then it is emphatically established that the present growing interest into psychopharmacology leads not only to investigations in somatic direction, but also induces a renovated experimental orientation tot psychopathological description and differentiation. This dual aspect is estimated characteristic of psychopharmacological research.*

#### Literatuur

<sup>1</sup> Bente, D., N. A. Tautz u. M. L. Hartung-Müller, Serotoninstoffwechsel und psychische Aktivität bei endogenen Psychosen. In: *Funktionelleäufe unter emotionellen Belastungen*. Basel/New York: Karger 1964.

<sup>2</sup> Bogdanski, D. F., and S. Udenfriend, Serotonin and monoamine oxidase in brain. *J. Pharmacol.* 116, 7—8 (1956)

<sup>3</sup> Dalgliesh, C. E., In: *Advances in clinical chemistry*, vol. I, edit. by H. Sobotka and C. P. Stewart. New York: Academic Press 1958.

<sup>4</sup> Jepson, J. B., Paper chromatography of urinary indoles. *Lancet* II, 1009—1011 (1955)

<sup>5</sup> Oswald, E. O., and C. F. Strittmatter, Comparative studies in the characterisation of monoamine-oxydases. *Proc. Soc. Exp. Med.* N.Y. 114, 668—671 (1963)

<sup>6</sup> Pare, C. M. B., and M. Sandler, A clinical and biochemical study of a trial of iproniazid in the treatment of depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 22, 247—251 (1959)

<sup>7</sup> Pletscher, A., K. F. Gey u. P. Zeller, Monoaminoxidase - Hemmer. *Fortschr. Arzneimittelforschung* 2, 417—590 (1960)

<sup>8</sup> Praag, H. M. van, *Een kritisch onderzoek naar de betekenis van monoamineoxydase-remming als therapeutisch principe bij de behandeling van depressies*. Proefschrift, Utrecht 1962.

- <sup>9</sup> Praag, H. M. van, u. B. Leijnse, Die Bedeutung der Monoaminoxidase-hemmung als antidepressives Prinzip I u. II. *Psychopharmacologia* 4, 1—14 en 91—102 (1963)
- <sup>10</sup> Praag, H. M. van, u. B. Leijnse, Die Bedeutung der Psychopharmakologie für die klinische Psychiatrie. Systematik als notwendiger Ausgangspunkt. *Nervenarzt* 34, 530—537 (1963)
- <sup>11</sup> Praag, H. M. van, u. B. Leijnse, Neubewertung des Syndroms. Skizze einer funktionellen Pathologie. *Psychiat. Neurol. Neurochir.*  
Ter Perse.
- <sup>12</sup> Schneider, K., Die Schichtung des emotionalen Lebens und der Aufbau der Depressionszustände. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* 58, 281—286 (1920)
- <sup>13</sup> Sjoerdsma, A., L. Gillepsie and S. Udenfriend, A simple method for the measurement of monoamine oxidase inhibition in man. *Lancet* I, 159—160 (1958)
- <sup>14</sup> Tautz, N. A., D. Bente, E. Schmid u. E. Schmid-Claudy, Zum Serotonin-stoffwechsel bei endogenen Psychosen. *Med. exp.* 9, 313—320 (1963)
- <sup>15</sup> Zeller, E. A., and Y. Barsky, In vivo inhibition of liver and brain monoamine oxidase by I-isonicotinyl-2-isopropyl hydrazine. *Proc. Soc. Exp. Biol.* (N.Y.) 81, 459—461 (1952)
- <sup>16</sup> Zeller, E. A., and J. R. Fouts, Enzymes as primary targets of drugs. *Ann. Rev. Pharmacol.* 3, 9—32 (1963)

## ZIJN IMBECILLEN MUZIKAAL ?

door H. KUIPER, pedagogisch adviseur  
(uit het „Hendrik van Boeijen-Oord” te Assen. Geneesheer-directeur  
E. Hoejenbos)

‘Zijn imbecillen muzikaal’ is een ietwat tendentieuze titel! Zij is gedeeltelijk bedoeld als blikvanger en derhalve niet de vlag die de gehele lading dekt.

Allereerst omdat de groep oligofrenen, die wij catalogiseren onder het hoofd imbecillen, geen duidelijk afgebakende categorie is. We weten wel zo ongeveer wat onder imbecillen wordt verstaan, maar ook op dit terrein prijken nog vele witte plekken op de kaart. We wagen ons dan ook niet aan een poging het begrip imbecillen te omschrijven.

Noodzakelijkerwijs moet ik daarom, wanneer ik iets ga schrijven over de muzikaliteit van imbecillen, een beroep doen op Uw bereidheid genoeg te nemen met enige vage aanduidingen. Het begrip imbecillen is rekbaar. Ik wil het hoofdzakelijk hebben over lage imbecillen. In de Amerikaanse literatuur aangeduid met Severely Sub-Normal (S.S.N.).

Mag ik ter verduidelijking nog eens mijn toevlucht nemen tot de felbecritiseerde maatstaf van het IQ? Dan heb ik op het oog de groep imbecillen met een IQ 20—35. Tot deze groep behoren kinderen met een geretardeerde ontwikkeling, die tevens gedragsstoornissen hebben.

De vraag luidt nu: zijn deze S.S.N. muzikaal? Telkens weer